

Untersuchung einer neuen Modifikation der Thromboplastin-
zeitbestimmung bei Gesunden, Patienten mit obliterierender
Arteriopathie unter Phenprocoumondauertherapie und Leber-
kranken

Robert Wagner

—
1975

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor (Vorstand): Prof. Dr. N. Zöllner

Untersuchung einer neuen Modifikation der Thromboplastin-
zeitbestimmung bei Gesunden, Patienten mit obliterierender
Arteriopathie unter Phenprocoumondauertherapie und Leber-
kranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Robert Wagner
aus München

München 1975

Berichterstatter: Professor Dr. N. Goossens

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Oktober 1975



Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
A) Problematik der Thromboplastinzeitbestimmung.....	1
B) Vorteile des "Hepato-Quick".....	3
C) Ziel unserer Untersuchungen.....	4
II. Theoretische Vorbemerkungen	5
A) Grundlage und Überblick über die Blutgerinnung, Fibrinolyse, Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon und deren Überprüfung.....	5
B) Prinzip und Aussagekraft der Thromboplastin- zeitbestimmung (= Quicktest)	10
C) Praktische Durchführung des Quicktests im Labor	10
1. Herkömmlicher Quicktest	10
2. "Hepato-Quick"	11
III. Eigene Untersuchungen	15
A) Überwachung der Antikoagulantientherapie	15
1. Methode und Material	15
2. Ergebnisse	16
3. Diskussion	19

B) Verfeinern "Hepato-quick" mit der Labor-	
methode (Thromboplastin Roche) bei	
Gesunden (Normpersonen)	21
1. Material und Methode	21
2. Ergebnisse	22
3. Diskussion	25
C) Eignung als Erkennungstest für Leber-	
krankheiten	26
1. Theoretische Vorbemerkungen	26
2. Material und Methode	28
3. Ergebnisse	29
4. Diskussion	30
IV. Zusammenfassung	35
V. Literaturverzeichnis	37

I. Einleitung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, eine neue Modifikation der Thromboplastinzeitbestimmung, den sogenannten "Hepato-Quick" *, auf Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit in der Praxis zu untersuchen.

A) Problematik der Thromboplastinzeitbestimmung

Die herkömmlichen Methoden der Thromboplastinzeitbestimmung (TPZ), Modifikationen des Quick-Tests, beinhalten verschiedene Nachteile:

1. Die Reagenzien der verschiedenen Hersteller zur Bestimmung der Quickwerte sind nicht ausreichend standardisiert. So werden für die Herstellung der Thromboplastine verschiedene Gewebe verwendet. Diese stammen zudem häufig von verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Affen, etc.), wodurch die erhaltenen Präparate schon in diesen Punkten differieren..

Außerdem unterscheiden sich die verschiedenen Thromboplastinpräparationen in ihrer Konzentration und besonders in ihrer Empfindlichkeit bezüglich der Erfassung der verschiedenen Gerinnungsfaktoren. Quickwerte ein und desselben Patienten zur gleichen Zeit gemessen können daher bei Verwendung von Reagenzien verschiedener Hersteller differieren.

* Hersteller Fa.Boehringer, Mannheim

2. Zur Umrechnung des Sekundenwertes der gemessenen Thromboplastinzeit (Sek.) in % der Prothrombinaktivität ist die Erstellung einer Eichkurve aus einem sogenannten Normplasma nötig. Die Herstellung eines solchen Normalplasmas, das sämtliche Gerinnungsfaktoren in normaler (d.h. 100 %-iger) Qualität und Quantität enthält, stellt ein schwieriges Problem dar. In den letzten Jahren wurden dazu in der Regel eigene Laborstandardplasmen verwendet, die durch Herstellung eines Sammelplasmas (pool) von verschiedenen angeblich gesunden Versuchspersonen gewonnen wurden. Ein solches Plasma ist zudem nur kurzfristig (einige Stunden) verwendbar, weil es zu Alterungsprozessen, Auftreten von Inhibitoren oder Faktorenschwund etc., kommen kann.
3. Die erhaltenen Eichkurven verlaufen nicht linear und zeigen im oberen Bereich zwischen 60 und 100 % erhebliche Ungenauigkeiten, weil hier die gemessenen Gerinnungszeiten nur um Bruchteile von Sekunden differieren. Aus diesem Grund haben Quickwerte zwischen 80 und 100 % z.B. wenig Aussagekraft. Auch am anderen Ende der Eichkurve, bei den langen Gerinnungszeiten (d.h. verminderter Prothrombinaktivität), die gerade im unteren therapeutischen Bereich und darüber hinaus auftreten, erscheinen ebensolche Ungenauigkeiten. In Zahlen dargestellt sind die Messungen unterhalb ca. 10 % Prothrombinaktivität und über 80 % mit einem erheblichen Unsicherheitsfaktor belastet. Dies gilt auch bei der Verwendung von halbautomatischen Geräten für die Gerinnungszeitbestimmung, soweit sie die Häkchenmethode simulieren.

4. Bei oraler Antikoagulantientherapie, die sich oft über mehrere Jahre erstreckt, ist eine 14-tägige Quickwertkontrolle mit i.v.-Blutentnahme erforderlich. Eine gewisse Beanspruchung der Venen der Patienten ist daher unvermeidlich. Die bisher existierenden Kapillarblutmethoden beinhalten die oben angeführten Fehlermöglichkeiten in noch größerem Maße und sind nur bedingt und für Notfälle brauchbar.

B) Vorteile des "Hepato-Quick"

In neuerer Zeit sind von verschiedenen Herstellern Verbesserungen der zu verwendenden Reagenzien vorgenommen worden. So wurden gefriergetrocknete Normalplasmen, d.h. innerhalb der herstellenden Firmen standardisierte trockene oder flüssige Thromboplastine, in den Handel gebracht mit den zugehörigen Eichkurven und mit auf Wunsch zur Verfügung gestellten Plasmen, die auf einen bestimmten Quickwert, d.h. eine bestimmte Konzentration der sog. Vit.-K-abhängigen Faktoren (II, VII, X), abgestimmt sind.

So entfällt bei der neuen Modifikation der TPZ-Bestimmung "Hepato-Quick" die Aufstellung einer Eichkurve, die hier vom Hersteller erbracht wird.

Durch die Verdünnung des Plasmas werden die Gerinnungszeiten erheblich gespreizt, d.h. verlängert, wodurch individuell bedingte Meßfehler aufgrund der steilen Eichkurve auf doppelt log. Papier auch im Quickbereich zwischen 60 % und höher verringert werden. Somit wird eine Vergleichsmöglichkeit von Labor zu Labor und damit eine gewisse Standardisierung erreicht.

Durch Zugabe von Fibrinogen und F. V in genügender Konzentration soll der Test zur Routinekontrolle der Syntheseleistung der Leber eingesetzt werden können. Dies wird im zweiten Teil der Arbeit untersucht. Neben dem Quicktest aus Patientenplasma steht auch eine Kapillarblutmethode zur Verfügung.

C) Ziel unserer Untersuchungen

Aufgrund dieser Angaben erschien es uns wertvoll, die Methode "Hepato-Quick" zu untersuchen und besonders auf ihre praktische Verwendbarkeit zu prüfen. In dieser Arbeit vergleichen wir die Methode "Hepato-Quick" mit der im Labor 304 der Medizinischen Universitäts-Poliklinik üblichen Modifikation der TPZ-Bestimmung. Als Thromboplastinreagenz wird hier "Thromboplastin-Lösung Roche" verwendet.

Versuchsplanung:

Vergleich der Methode "Hepato-Quick" (Venenblut- und Kapillarblutmethode) mit der Labormethode unter Verwendung von "Thromboplastin Roche" (im Folgenden Labormethode genannt) bei folgenden Versuchspersonen:

1. Patienten mit oblit. Artheriopathie unter Phenprocoumondauertherapie.

Geprüft wurden die Eignung zur Überwachung einer Antikoagulantientherapie und die Korrelationen der Tests zueinander.

2. Gesunde

Es erfolgte Berechnung der Korrelationen der Tests zueinander. Diese Gruppe dient außerdem für den Vergleich mit den Patienten mit Leberparenchymschaden.

3. Patienten mit Leberparenchymschaden

Geprüft wurde die Eignung als Erkennungstest für Leberkrankheiten.

II. Theoretische Vorbemerkungen

A) Grundlagen und Überblick über die Blutgerinnung, Fibrinolyse, Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon und deren Überprüfung.

Blutgerinnung ist eine Folge von im Blutplasma ablaufenden Reaktionen, deren Endstufe die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin ist. Das aktive Thrombin wird durch eine Reihe vorgeschalteter Reaktionen gebildet (siehe Schema). Die Blutgerinnung läuft in 3 Phasen ab, wobei jede Stufe durch die Bildung eines aktiven Enzyms bzw. des Endproduktes gekennzeichnet ist.

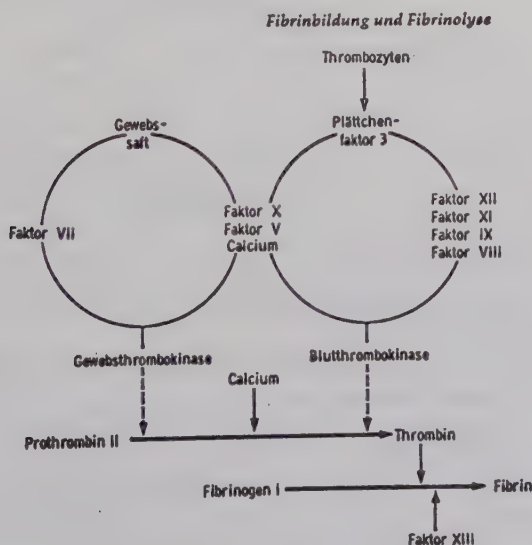


Abb. 1: Blutgerinnungsschema mit Differenzierung in Gewebs-thrombokinase- und Blutthrombokinase-System nach Egli (aus 7)

Synonyma der Gerinnungsfaktoren

Gerinnungs- faktor	Name	Synonyma
I	Fibrinogen	---
II	Prothrombin	Prothrombin B Thrombogen Proserzym Plasmozym Thrombozym
---	Thromboplastin	Thrombokinese Zymoplastin Cytocym Thrombokinin
IV	Calcium	---
V	Proaccelerin	Plasma Ac-globulin Labile-factor Thrombogene Prothrombinokinese Prothrombin Accelerator
VII	Proconvertin	Stabile-factor Co-Faktor V Prothrombinogen Serum accelerator Prothrombin accelerator Prothrombin conversion factor
VIII	Antihämophiles Globulin	Antihemophilic factor Plasma-thromboplastic-factor A Antihämophiles Globulin A
IX	Christmas Faktor	Plasma-thromboplastic-component Antihämophiles Globulin B Plasma-thromboplastic-factor B
X	Stuart-Prower- Faktor	---
XI	Plasma-Thrombo- plastin-Antece- dent	P.T.A.
XII	Hageman-Faktor	---
XIII	Fibrin-stabi- lizier-factor	F.S.F.

Tab. 1 (aus 7)

Die Bildung des Prothrombin-Aktivators kann auf 2 Arten erfolgen:

1. durch Freisetzung zellulär verankerter Gewebsthromboplastine infolge eines lokalen Gewebeschadens mit Hilfe der Faktoren V, VII, X und Ca^{++} -Ionen (= extrinsic system)
2. im Blut selbst (Blutthrombokinasen) durch ein kompliziertes Zusammenwirken der Faktoren XII, XI, X, IX, VIII, V, Ca^{++} -Ionen und einem Thrombozyten-Phospholipid, dem Thrombozytenfaktor 3, (= intrinsic system). Der Thr.F.3 wird freigesetzt, wenn eine Zusammenballung der Plättchen mit Änderung ihrer Oberflächeneigenschaften, die sogenannte visköse Metamorphose, stattfindet, für deren Auslösung eine chemische Brückenbildung zwischen aktiven Gruppen der Thrombozytenmembran mit Hilfe von ADP verantwortlich sind.

In der zweiten Phase der Blutgerinnung wird Prothrombin, das überwiegend aus der Leber stammt, durch den aus der ersten Phase gebildeten Prothrombinaktivator in Anwesenheit von Ca^{++} -Ionen in Thrombin übergeführt.

Die dritte Phase beginnt mit der Abspaltung von Fibrinopeptiden vom wasserlöslichen Fibrinmolekül, wobei sich die elektrostatischen Verhältnisse des Moleküls ändern. Die verbleibenden Polipeptidketten polymerisieren zu unlöslichen, im Serum ausfallenden Fibrinmakromolekülketten mit Hilfe von F. XIII. In der Nachphase kommt es zur Schrumpfung des Gerinnsels, wobei Serum ausgepresst wird.

Fibrinolyse:

Auch bei der Fibrinolyse wirken verschiedene Aktivatoren und gegebenenfalls Inhibitoren in einem Reaktionssystem zusammen (s. Abb.). Das wirksame Enzym Plasmin geht aus einer inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen, hervor, dessen Aktivierung durch Gewebs- oder Blutaktivatoren erfolgt. Möglicherweise entsteht der Blutaktivator durch Reaktion eines Proaktivators mit den sog. Lysokinasen, die aus Leukozyten freigesetzt werden können, aber auch z.B. aus Bakterien (Streptokokken).

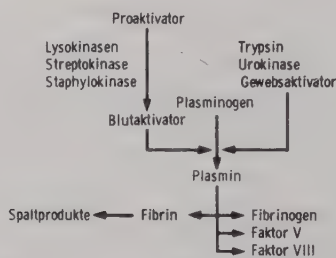


Abb. 2: Einfaches Fibrinolyse-schema (aus 7)

Plasmin spaltet nicht nur Fibrin, sondern in geringem Maße auch andere Serumproteine, wie Fibrinogen, F.V und VIII. Die entstandenen Fibrinospaltprodukte wirken auch als Antithrombin VI (als Thrombininhibitor und durch Störung der Polymerisation der Fibrinmoleküle) und üben somit ebenfalls gerinnungshemmende Wirkung aus.

Inhibitoren:

Neben den zahlreich existierenden physiologischen Inhibitoren sowohl von Blutgerinnung als auch Fibrinolyse, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, ist auch medikamentöse Hemmung beider Systeme möglich.

Antikoagulantien (Cumarinderivate)

Durch medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung (Antikoagulation) ist man in der Lage, eine erhöhte Gerinnung zu verhindern und damit eine Thrombosegefahr abzuwenden. Eine Hemmung kann durch Zufuhr von hemmenden Substanzen (z.B. Heparin parenteral) oder durch Faktorenverminderung (z.B. Cumarinderivate peroral) erfolgen.

Cumarine (ebenso wie Indandione) hemmen die Synthese des Prothrombins und der Faktoren VII, IX und X in der Leber durch Verdrängung des als Coenzym wirksamen Vit.K. Ihre Indikation beschränkt sich hauptsächlich auf thrombembolische Erkrankungen der venösen und arteriellen Gefäße.

Bei gerinnungshemmender Behandlung muß der Patient möglichst auf einen gleichbleibenden therapeutischen Bereich eingestellt werden. Deshalb haben sich langwirkende Cumarinderivate in der Prophylaxe und Therapie bewährt. Zur Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung bei einer mit Cumarinderivaten durchgeführten Antikoagulantientherapie ist regelmäßige Thromboplastinzeitbestimmung erforderlich, um einerseits Überdosierung (Blutungsgefahr), andererseits Unterdosierung (Thrombemboliegefahr) zu vermeiden.

Der therapeutische Bereich hängt von der verwendeten Methode ab. Er beträgt bei der Methode "Hepato-Quick" 10 - 20 %, bei der Labormethode (unter Verwendung von Thromboplastin Roche) 15 - 25 %, beim Thrombotest 7 - 12 %.

B) Prinzip und Aussagekraft der Thromboplastinzeitbestimmung (= Quicktest)

Die TPZ greift in die zweite Gerinnungsphase ein, in der Prothrombin in Thrombin umgewandelt wird. (s. Schema S.5). Der Test erfaßt hauptsächlich die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, F.V, VII, IX und X. Mit Rücksicht auf seinen ersten Beschreiber A. Quick wird dieser Test Quicktest genannt. Er ist eine geeignete und bisher am meisten verwendete Überwachungsmethode für die Vit.K-antagonistischen Cumarinderivate. Diese Antikoagulantien vermindern die vier Vit.K-abhängigen Faktoren II (Prothrombin), VII, IX und X.

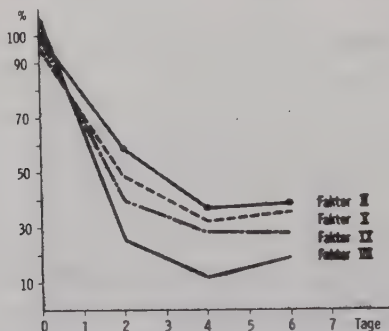


Abb. 3: Reaktion der Vit.K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auf 30 mg Phenprocoumon (aus 7). Man erkennt das frühe, starke Absinken des F.VII bei einmaliger Gabe von Phenprocoumon.

C) Praktische Durchführung des Quicktests im Labor.

1. Herkömmlicher Quicktest (Labormethode):

Prinzip: Das zu untersuchende Citratplasma (1:5) wird bei 37° C mit 1/20 M CaCl₂-Lösung und Thromboplastinreagenz versetzt und der Gerinnungseintritt mit dem Platinhaken erfaßt. Die Meßzeit (sek.) wird anhand einer Tabelle oder Eichkurve auf Prothrombinkomplexaktivität in Prozenten umgerechnet, um die von verschiedenen

Untersuchern ermittelten Quickwerte besser vergleichen zu können.

Durchführung: CaCl_2 -Lösung und Thromboplastinlösung werden in Thermostaten auf 37°C vorgewärmt. In ein Standardröhrchen wird 0,1 ml Citratplasma pipettiert und dieses 1 Minute bei 37°C im Wasserbad erwärmt. In einer Tuberkulinspritze werden nach Ablauf der Vorwärmzeit 0,1 ml CaCl_2 -Lösung und 0,1 ml Thromboplastinlösung aufgezogen. Gemessen wird nun die Zeitspanne (sek.), die nach Zugabe des CaCl_2 -Thromboplastingemischs zum Citratplasma bis zum Eintritt der Gerinnung vergeht. Dabei wird ein Platinhaken regelmäßig (alle 0,5 sek.) durch das Plasmareagenzgemisch gezogen, bis der erste Fibrinfaden hochgezogen wird. Die Gerinnungszeit wird abgelesen und mit Hilfe einer Eichkurve in Quickprozente umgerechnet.

Erstellung der Eichkurve: Hierzu ist das Mischplasma von mindestens 10 gesunden, medikamentös nicht vorbehandelten, also sogenannten Normpersonen nötig. Dieses wird stufenweise von 100 bis auf 10 % mit NaCl-Lösung verdünnt (90, 80, 70 ... 20, 10 %). Aus diesen 10 Plasmaproben wird jeweils mit der Methode, die im Labor Verwendung finden soll, die TPZ bestimmt. Die Werte werden auf ein doppelt-logarithmisches Millimeterpapier aufgetragen. (Labormeth.: Normwert 77 - 100 %, ther.Ber. 15-25 %)

2. "Hepato-Quick":

Das sogenannte "Hepato-Quicksystem" besteht aus einem aus Affenhirn gewonnenen Thromboplastin, dem - im Gegensatz zum herkömmlichen Quicktest - Fibrinogen und F.V beigegeben ist. Vollständig eliminiert sind die Vit.K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X.

Da die Faktoren II, VII und X in der Leber gebildet werden und empfindlich auf Leberzellschäden reagieren, soll der Hepato-Quick auch eine zuverlässige Leberfunktionsprobe sein.

Durchführung:

Ansatz in Plasma: 9 Teile Venenblut werden mit 1 Teil Natriumcitrat (0,1 M) Antikoaguliert (im Gegensatz zur Labormethode: Verdünnung 1:5). Das nach Zentrifugation gewonnene Plasma wird noch einmal mit Owrens Veronalpuffer (pH 7,35) 1:10 verdünnt. 0,1 ml verdünntes Plasma wird mit 0,2 ml Thromboplastinreagenz vermischt und 2 Minuten bei 37°C vorincubiert. Dann wird 0,1 ml CaCl_2 (0,01 M, 37°C) zugesetzt und gleichzeitig die Stoppuhr ausgelöst. Jeder Reagenziencharge wird eine für manuelle und halbautomatische Methoden gültige Eichkurve mitgegeben, deren Richtigkeit anhand von ebenfalls mitgelieferten Kontrollplasmen überprüft werden kann.

Ansatz mit Kapillarblut: Von einer gepufferten Antikoagulanzlösung (9,56 ml Owrens Veronalpuffer pH 7,35 + 0,44 ml Natriumcitrat 0,1 M) werden 100 μl in ein verschließbares Plastikröhrchen vorgelegt. 20 μl freifließendes Kapillarblut (Finger oder Ohrläppchen) werden in eine standardisierte Meßkapillare aufgezogen und sofort mit dem Antikoagulanzen vermischt (Gesamtvolumen 120 μl). Falls das Gemisch nicht sofort getestet wird, ist das Röhrchen zu verschließen (Verdunstung!). Eine einfache Bestimmung ("Macromethode") wird wie folgt durchgeführt:

Zu 120 μ l Kapillarblutverdünnung werden 200 μ l Thromboplastin zugesetzt. Das Gemisch wird für 1 Min. bei 37° C vorincubiert; dann gleichzeitig mit Zugabe von vorgewärmten CaCl_2 (0,01 M) Stoppuhr auslösen. Aus dem Ansatz von 120 μ l verdünntem Kapillarblut können ohne Schwierigkeiten zweimal 50 μ l für eine Doppelbestimmung gewonnen werden ("Micromethode"). Pro Test reduziert sich dementsprechend das Volumen von Reagenz und Ca^{++} auf die Hälfte.

Für beide Methoden ist die Bestimmung mit einem Koagulometer möglich. Dieses ist bei dieser Methode besser verwendbar, weil durch Verdünnung des Plasmas wie auch des Kapillarbluts längere Gerinnungszeiten zustande kommen (sog. Spreizung). In unseren Untersuchungen verwendeten wir das Koagulometer nach Schnittger und Gros.

Die Firma stellt Wertetabellen für beide Bestimmungsmethoden, aus denen die erwähnte Spreizung, d.h. wesentlich längere Gerinnungszeiten über den ganzen Kurvenbereich, hervorgehen (s. Abb. 4: Abdruck einer mitgelieferten Eichkurve für die Bestimmungsmethode aus Citratplasma. Die Eichkurve der Kapillarblutmethode unterscheidet sich nur geringgradig.).

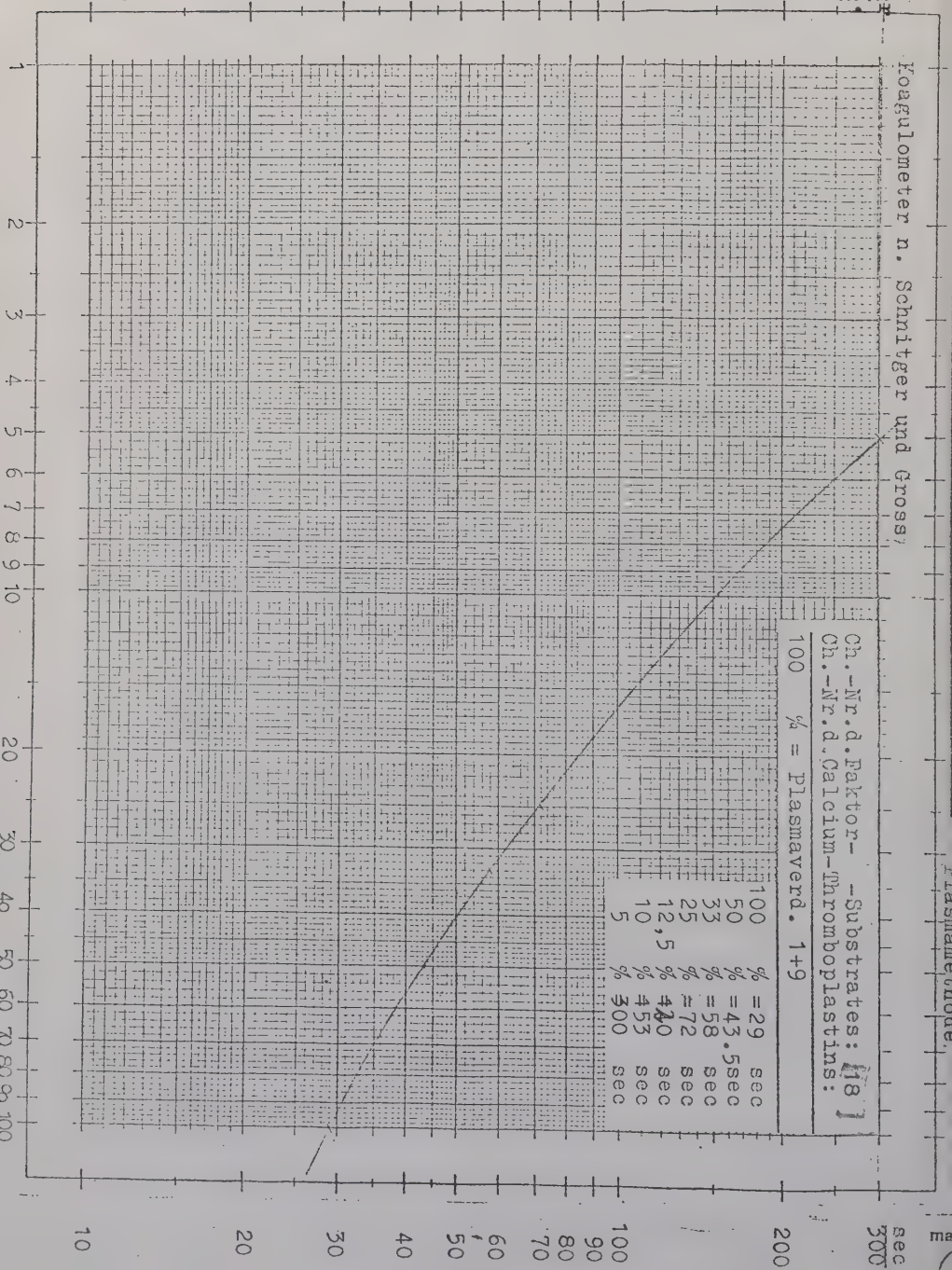
Abb. 4
Abdr. einer
mitgeteilt
Eichkurve

Koagulometer n. Schnittger und Gross

Ch.-Nr.d.Faktor-Substrates: 118
Ch.-Nr.d.Calcium-Thromboplastins:

100 % = Plasmaverd. 1+9

100	% = 29	sec
50	% = 43.5	sec
33	% = 58	sec
25	% = 72	sec
12.5	% = 140	sec
10	% = 153	sec
5	% = 300	sec



III. Eigene Untersuchungen

A) Überwachung der Antikoagulantientherapie

1. Methode und Material

Im folgenden wurde geprüft, inwieweit der "Hepato-Quick" im Vergleich zum Labortest zur Kontrolle der Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon herangezogen werden kann und ob die Kapillarblutmethode eine zuverlässige Bestimmung ermöglicht. Ein direkter Vergleich der gewonnenen Ergebnisse aus den beiden verschiedenen verwendeten Thromboplastinen ist nicht möglich, da sich die Präparate qualitativ in der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber den Faktoren des Prothrombinkomplexes (F.II, VII, X) unterscheiden.

Da sich auch die therapeutischen Bereiche unterscheiden (Hepato-Quick 10 - 20 %, Labortest 15 - 25 %), wurden die jeweils im therapeutischen Bereich liegenden Werte der beiden Methoden einander gegenübergestellt.

Die Überprüfung erfolgte bei 32 Patienten unter Langzeit-Antikoagulantientherapie, die regelmäßig unser Labor aufsuchten und durch Phenprocoumon-Medikation auf Quickwerte von 15 - 46 % (Labormethode) eingestellt waren.

2. Ergebnisse

Tab. 2: Phenprocoumonpatienten (Gesamtkollektiv), $\bar{x}$ = Mittelwert

Phenprocoumon Patienten n = 32	Hepato-Quick Bestimmung aus Citratplasma %	Hepato-Quick Bestimmung aus Kapillarcitratbl. %	Labormethode (Thromboplastin Roche) %
1	8	8	15
2	10	12	24
3	15	18	26
4	12	15	26
5	15	17	33
6	11	11	28
7	14	15	28
8	27	34	40
9	11	12	28
10	15	16	30
11	17	16	30
12	31	38	46
13	10	13	21
14	17	23	30
15	12	16	26
16	15	18	18
17	11	14	17
18	16	19	34
19	18	22	31
20	9	11	22
21	18	18	30
22	15	17	30
23	18	15	38
24	25	23	27
25	16	15	26
26	20	20	25
27	18	18	29
28	16	14	29
29	10	11	30
30	25	34	25
31	11	16	27
32	7	8	17
	$\bar{x} = 15,4$	$\bar{x} = 17,4$	$\bar{x} = 27,7$

Zur besseren Übersicht haben wir eine Aufteilung der Werte vorgenommen: Es wurden die jeweils im therapeutischen Bereich liegenden Werte der beiden Methoden (Hepato-Quick-Citratplasma- und Kapillarcitratblutmethode) einander gegenübergestellt (Tab. 3 und 4).

Tab. 3: Werte, die bei der Labormethode (Thromboplastin Roche) im angegebenen therapeutischen Bereich (15 - 25 %) liegen + zugehörige Werte der Methode "Hepato-Quick":

Labormethode (Thromboplastin Roche)		Hepato-Quick Citratplasma- methode		Hepato-Quick Kapillarcitratblut- methode	
n=7	%	n=7	%	n=7	%
	15		8		8
	24		10		12
	18		15		18
	17		11		14
	22		9		11
	25		20		20
	(25		25		34)
	17		7		8
$\bar{x} = 19,7$		$\bar{x} = 11,4$		$\bar{x} = 13,0$	
$\bar{x} = \text{Mittelwert}$					

zu Tab.3:

Sämtliche bei der Labormethode im therapeutischen Bereich (15 - 25 %) liegenden Werte liegen auch bei der Methode "Hepato-Quick" (Plasma- u. Kapillarblutmethode) im angegebenen therapeutischen Bereich von 10 - 20 % oder geringfügig darunter. Die eingeklammerten Werte dürften auf einem Meßfehler beruhen.

Tab. 4: Werte, die beim "Hepato-Quick" in dem für diesen notwendigen therapeutischen Bereich (10 - 20 %) liegen + zugehörige Werte der Labormethode:

Hepato-Quick Citratplasma- methode n=24 %	Hepato-Quick Kapillarcitratblut methode n=24 %	Labormethode (Thromboplastin Roche) n=24 %
10	12	24
15	18	26
12	15	26
15	17	33
11	11	28
14	15	28
11	12	28
15	16	30
17	16	30
10	13	21
12	16	26
15	18	18
11	14	17
16	19	34
9	11	22
18	18	30
15	17	30
18	15	38
16	15	26
20	20	25
18	18	29
16	14	29
10	11	30
11	16	27
$\bar{x} = 14,0$	$\bar{x} = 15,3$	$\bar{x} = 27,3$

zu Tab. 4:

Im Gegensatz zu Tab. 3 finden sich bei den Patienten, die bei der Methode "Hepato-Quick" (Pl.-u. K.-Methode) im angegebenen therapeutischen Bereich (10 - 20 %) liegen, bei der Labormethode häufig Werte, die den therapeutischen Bereich (15 - 25 %) übersteigen. Der Mittelwert dieser Werte

($\bar{x} = 27,3$) liegt außerhalb des therapeutischen Bereichs.

Regressionsrechnungen:

Zwischen den 3 Methoden wurden paarweise jeweils lineare Regressionen durchgeführt und der Korrelationskoeffizient r berechnet. Zugleich wurde der Korrelationskoeffizient r auf signifikante Unterschiede von 0 untersucht (Tab.5).

Tab. 5: Patienten unter Phenprocoumon

x-Werte	y-Werte	n	Geradengleichung	r	Signifikanz
"Hep.-Quick" Citr.-Pl.-M.	"Hep.-Quick" Kapil.-Bl.-Meth.	32	$y=1,15-0,29x$	$r_1 = 0,93$	$p \leq 0,05^*$
"Hep.-Quick" Citr.-Pl.-M.	Labormethode	32	$y=0,78+15,63x$	$r_2 = 0,68$	$p \leq 0,05^*$
"Hep.-Quick" Kapil.-Bl.-Meth.	Labormethode	32	$y=0,57+17,78x$	$r_3 = 0,61$	$p \leq 0,05^*$

Zu Tab.5:

Der Vergleich der einzelnen Tests miteinander bringt in jedem Falle signifikante Korrelationen. Besonders hervorzuheben ist dabei die überraschend hohe Korrelation beim "Hepato-Quick" zwischen Citratplasma- und Kapillarcitratblutmethode ($r = 0,93$).

3. Diskussion (zu Tab. 2 - 5)

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg einer Antikoagulantienbehandlung mit Cumarinderivaten ist die Kontrollmöglichkeit des therapeutischen Bereichs. Wird vom Arzt eine solche Gerinnungsverminderung induziert,

so muß ein Testsystem existieren, das eine ausreichende, die Veränderungen erfassende Empfindlichkeit aufweist, reproduzierbare Ergebnisse liefert und leicht labor-technisch durchführbar ist. Bei der Gegenüberstellung von "Hepato-Quick" (Pl.- und Kap.-Methode) und Labormethode erwies sich der "Hepato-Quick" als ebenfalls geeignete Methode zur Überwachung der Antikoagulantientherapie.

Darüberhinaus beweist die enge Korrelation der Hepato-Quickwerte im Plasma und Kapillarblut die Zuverlässigkeit der Kapillarblutmethode.

Unsere Versuche decken sich nur teilweise mit den Ergebnissen von Muschietti (13), der den angegebenen therapeutischen Bereich von 10 - 20 % durch Vergleiche mit anderen Tests bestätigt, nicht aber mit denen von Heene (4), der durch ähnliche Untersuchungen - als Bezugssystem verwendete er den Thrombotest - zu einem therapeutischen Bereich von 15 - 25 % gelangt. Manche Untersucher halten den therapeutischen Bereich des Thrombotest für etwas zu hoch angesetzt (nicht 7 - 12 %, besser 5 - 10 %).

Nach unseren bisherigen Ergebnissen ist zu diskutieren, ob nicht der von der Firma angegebene therapeutische Bereich des "Hepato-Quick" von 10 - 20 % noch zu hoch ist, wenn man unseren Laborstandard als Bezugswert nimmt; denn bei den Werten, die beim "Hepato-Quick" im therapeutischen Bereich von 10 - 20 % liegen, finden sich bei unseren Untersuchungen häufig zugehörige Werte der Labormethode, die hier den therapeutischen Bereich nach oben übersteigen.

Nur wenn optimal, d.h. im Grunde genommen möglichst tief eingestellt wird, also fast schon im Bereich einer erhöhten Blutungsneigung, kann auch ein ausreichender therapeutischer Effekt erwartet werden.(22)

Es kann somit angenommen werden, daß Patienten mit Antikoagulantientherapie unter Hepato-Quickkontrolle in geringem Maß weniger aktiv antikoaguliert werden, als diejenigen unter Labortestkontrolle. Dies gilt unter der Voraussetzung, daß als therapeutischer Bereich Werte zwischen 10 und 20 % angenommen werden. Die Überprüfung des genauen therapeutischen Bereichs der Methode "Hepato-Quick" sollte in größeren Versuchsreihen erfolgen.

B) Vergleich "Hepato-Quick" mit der Labormethode (Thromboplastin Roche) bei Gesunden (Normpersonen)

1. Material und Methode

Untersucht wurden 30 Personen, bei denen durch klinische und laborchemische Untersuchungen ein Leberparenchymschaden bzw. Blutgerinnungsstörungen ausgeschlossen waren. Die Quickwertbestimmungen erfolgten wieder mit den 3 Methoden: "Hepato-Quick" (Citratplasma- und Kapillarcitratplasmamethode) und Labormethode (Thrombopl.Roche) (Tab. 6). Die Werte wurden miteinander verglichen und statistisch ausgewertet (Tab. 7); sie dienten darüberhinaus für den Vergleich mit den Patienten mit Leberparenchymschaden.

2. Ergebnisse:

Tab. 6: Gesunde = Normpersonen (Gesamtkollektiv)

Normpersonen n = 30	Hepato-Quick Bestimmung aus Citratplasma %	Hepato-Quick Bestimmung aus Kapillarcitratbl. %	Labormethode (Thromboplastin Roche) %
1	120	115	100
2	85	80	100
3	75	95	80
4	140	120	93
5	124	125	78
6	> 150	146	> 100
7	100	92	82
8	86	88	83
9	95	100	84
10	110	100	79
11	76	80	70
12	100	100	85
13	98	109	98
14	95	105	97
15	123	134	99
16	120	130	98
17	133	126	100
18	105	114	95
19	134	> 150	97
20	109	112	82
21	110	125	76
22	> 150	> 150	99
23	96	105	79
24	129	136	86
25	137	> 150	97
26	144	130	89
27	147	> 150	95
28	118	126	> 100
29	146	> 150	100
30	146	108	100

zu Tab. 6: statistische Berechnungen s. Tab. 7

Tab. 7: Deskriptive Statistik zu den Tab. 2 und 6
 Vergleich der Mittelwerte $\bar{x}$, der Standardabweichungen s
 und der mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ von Phenprocoumonpatienten
 und Normpersonen.

Kollektiv		Hepato-Quick Citr.-Pl-Meth.	Hepato-Quick Kap.Meth.	Labor- methode
Patienten	n	32	32	32
unter	$\bar{x}$	15,4	17,4	27,7
Phenpro-	s	$\pm 4,8$	$\pm 7,0$	$\pm 6,5$
coumon	$s_{\bar{x}}$	$\pm 1,0$	$\pm 1,2$	$\pm 1,1$
Normpers.	n	30	30	30
	$\bar{x}$	116,7	118,4	90,7
	s	$\pm 23,0$	$\pm 21,6$	$\pm 9,3$
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 4,2$	$\pm 3,9$	$\pm 1,7$

Zu Tab. 7:

Es zeigt sich insgesamt bei den Normpersonen eine breitere Streuung der Werte, was dadurch bedingt ist, daß der Normbereich des "Hepato-Quick" (70 - 130 %) und des Labor-tests (77 - 100 %, Werte über 100 % sind nicht genau meßbar) breiter ist als der therapeutische Bereich bei Antikoagulantientherapie. Es wäre zu diskutieren, ob überhaupt eine solche Streuung für den normalen Bereich zwischen 70 und 130 % einen Vorteil darstellt; auf dieses Problem soll hier nicht eingegangen werden.

Regressionsrechnungen:

Zwischen den 3 Methoden wurden paarweise jeweils lineare Regressionen durchgeführt und der Korrelationskoeffizient r berechnet. Zugleich wurde der Korrelationskoeffizient r auf signifikante Unterschiede von 0 untersucht. (Tab. 8. Diese Tab. beinhaltet zum Vergleich Tab. 5).

Tab. 8

Patienten unter Phenprocoumon					
x-Werte	y-Werte	n	Geradengleichung	r	Signifikanz
"Hep.-Quick" Citr.-Pl.-M.	"Hep.-Quick" Kapil.-Bl.- Meth.	32	$y=1,15-0,29x$	$r_1 = 0,93$	p 0,05*
"Hep.-Quick" Citr.-Pl.-M.	Labormethode	32	$y=0,78+15,63x$	$r_2 = 0,68$	p 0,05*
"Hep.-Quick" Kapil.-Bl.- Meth.	Labormethode	32	$y=0,57+17,78x$	$r_3 = 0,61$	p 0,05*
Normpersonen					
"Hep.-Quick" Citr.-Pl.-M.	"Hep.-Quick" Kapil.-Bl.- Meth.	30	$y=0,81+23,92x$	$r_4 = 0,86$	p 0,05*
"Hep.-Quick" Citr.-Pl.-M.	Labormethode	30	$y=0,22+64,7x$	$r_5 = 0,55$	p 0,05*
"Hep.-Quick" Kapil.-Bl.- Meth.	Labormethode	30	$y=0,22+65,09x$	$r_6 = 0,50$	p 0,05*

Zu Tab. 8:

Sämtliche Korrelationen sind zwar signifikant von 0 verschieden, aber nicht mehr so eng wie bei den Patienten unter Phenprocoumon. Bis auf einige Werte besteht immer noch gute Übereinstimmung der Plasmamethode mit der Kapillarblutmethode des "Hepato-Quick" ($r = 0,86$).

Auffallend sind durchwegs die höheren Werte des "Hepato-Quick".

Bei einer Gruppe von 9 Personen die aus dem Gesamtmaterial herausgenommen wurde, erfolgte die Durchführung des Labortests aus technischen Gründen erst ca. 6 Stunden nach Blutentnahme.

Tab. 9: Abhängigkeit der Resultate vom Zeitpunkt der Bestimmung nach der Blutentnahme.

	Hepato-Quick Citr.-Pl.-Meth.	Hepato-Quick Kap.Meth.	Labor- methode
Mittelwerte M der innerhalb 2 Std. nach Blutentn. best. Quickwerte n = 30	116,7	118,4	90,7
Mittelwerte M der erst nach 6 Std. nach Blutentn. best. Quickwerte n = 9	98,7	110,1	70,2

zu Tab.9:

Aufgrund der Instabilität des im Labortest (nicht im "Hepato-Quick") mitbestimmten F.V zeigten sich bereits Aktivitätsminderungen, die den Mittelwert dieser Gruppe ($M = 70,2 \%$) bis in den pathologischen Bereich (unter 77%) sinken ließen, während die zugehörigen Mittelwerte des "Hepato-Quick" mit $M_1 = 98,7 \%$, $M_2 = 110,1 \%$ in der Mitte des Normbereichs lagen.

3. Diskussion (zu Tab. 6 - 9)

Wie bei den unter Langzeitantikoagulantien stehenden Patienten besteht auch bei den Gesunden eine sehr gute Korrelation zwischen der Citratplasma- und der Kapillarcitratblutmethode des "Hepato-Quick".

Aus Tabelle 9 scheint hervorzugehen, daß ein Thromboplastinreagenz, das den F.V mitbestimmt, nur für Bestimmungen geeignet ist, die vor Ablauf von 6 Stunden nach Blutentnahme gemacht werden. Aus diesem Grunde wird für die von uns verwendete Methode (Thromboplastin Roche) vom Hersteller die Bestimmung spätestens nach 2 Stunden nach Blutentnahme angeraten.

C) Eignung als Erkennungstest für Leberkrankheiten

1. Theoretische Vorbemerkungen

Bei Leberparenchymschädigungen kommt es oft zu Gerinnungsstörungen, die auch eine hämorrhagische Diathese zur Folge haben können. Dabei müssen differentialdiagnostisch prinzipiell vier verschiedene Gerinnungsdefekte als Blutungsursache in Erwägung gezogen werden: mangelnde Bildung von Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenstörungen, primäre Fibrinolyse und Verbrauchskoagulopathien.

In diesem Zusammenhang ist hier die mangelnde Bildung von Gerinnungsfaktoren als eine der häufigsten Gerinnungsstörungen von Bedeutung. Anderson (1'), Barnhart (2), Olson (14) und Pool (16) sind der Annahme, daß sämtliche Gerinnungsfaktoren I bis XIII, mit Ausnahme von F.VIII, dessen Herkunft ungeklärt ist, in der Leber synthetisiert werden.

Lasch (10) und Roka konnten dies als erste in experimentellen biochemischen Untersuchungen beweisen. In einer Suspension von Lebermitochondrien konnten sie bei Anwesenheit von Vit.K, Sauerstoff und einem eiweißhaltigen Substrat eine Prothrombinbildung nachweisen. Als Substrat fungiert nach diesen Autoren F.VII. Lasch, Pfisterer und Schimpf (12) legen eine Verwertung von F.VII zum Prothrombinaufbau in der Leber nahe, indem sie ein reziprokes Verhalten beider Faktoren im Blut vor (v. portae) und hinter der Leber (v. hepatica) nachweisen. Entsprechend postulieren Lasch und Roka (11) einen von ihnen in vitro nachgewiesenen Zerfall von Prothrombin in F.VII auch in vivo. Eine Ähnlichkeit des Prothrombins nicht nur mit F. VII, sondern auch mit F.IX, wird von Penner und Seegers (15), mit F.X von Schultze und Schwick (17) geschildert. Man nimmt nun an, daß diese Faktoren Derivate des Prothrombins sind und faßt sie als solche zum Prothrombinkomplex zusammen.

Bei Leberschäden sind es diese Faktoren des Prothrombinkomplexes (F.II, VII, IX und X), die zuerst einen Konzentrationsabfall im Plasma zeigen. Differentialdiagnostisch muß dabei ein Vit.K-Mangel ausgeschlossen werden; Vit.K ist Coenzym bei der Synthese des Prothrombinkomplexes in der Leber. Im fortgeschrittenen Stadium von Leberkrankheiten sinkt auch die Konzentration

der Faktoren V und I im Plasma ab, bei schweren Formen der Leberzirrhose oder im Leberkoma auch die von F.XI und XIII. Bei Konzentrationsabfall des Vit.K-abhängigen Prothrombinkomplexes ist durch den Koller-Test eine Differenzierung zwischen einem extrahepatischen Verschußsyndrom und einer Leberparenchymschädigung möglich. Liegt ein Gallengangsverschuß vor, der eine ungenügende Resorption des fettlöslichen Vit.K zur Folge hat, steigt der Prothrombinspiegel nach parenteraler Gabe von Vit.K innerhalb 24 Stunden auf Normalwerte an; liegt ein Leberparenchymschaden vor, so ist kein Anstieg des Prothrombinspiegels nachweisbar.

So können also diagnostizierte Gerinnungsstörungen infolge eines Konzentrationsabfalles von Gerinnungsfaktoren Hinweise auf Leberparenchymerkrankungen geben. Während bei den herkömmlichen Thromboplastinzeitbestimmungen ein Globaltest von Prothrombin, F.V, VII, X und Fibrinogen vorliegt, geht der "Hepato-Quick" ausschließlich auf den Vit.K-abhängigen Prothrombinkomplex (Prothrombin F.VII, X) ein, der, wie oben erwähnt, als erster bei Leberparenchymschäden betroffen wird. Die Untersuchungen sollen zeigen, inwieweit der "Hepato-Quick" als Routinetest in der täglichen Praxis für die Erkennung von Leberparenchymschäden geeignet ist.

2. Material und Methode

Das Untersuchungsmaterial setzte sich aus 16 Patienten

zusammen, bei denen ein Leberparenchymschaden bestand.

Die Diagnose wurde gestellt durch klinische und laborchemische Untersuchungen; zum Teil war sie histologisch gesichert. Die Thromboplastinzeitbestimmungen wurden mit den Methoden "Hepato-Quick" (Plasma- und Kapillarblutmethode) und der Labormethode durchgeführt.

3. Ergebnisse

Tab. 10: Patienten mit Leberparenchymschaden (Gesamtkollekt.

Patienten mit Leberparenchym- schaden n = 16	Hepato-Quick Bestimmung aus Citratplasma %	Hepato-Quick Bestimmung aus Kapillarcitratbl. %	Labormethode (Thromboplastin Roche) %
1	137	>150	87
2	141	>150	86
3	137	-	>100
4	100	124	78
5	94	103	72
6	69	73	61
7	128	>150	78
8	139	123	>100
9	73	84	76
10	132	148	88
11	83	-	89
12	113	90	84
13	74	92	84
14	78	85	86
15	118	120	98
16	109	129	78

zu Tab. 10: statistische Berechnungen siehe Tab. 11

Tab. 11: Vergleich der Resultate bei Leberkranken und Gesunden.

Kollektiv		Hepato-Quick Citr.-Pl-Meth.	Hepato-Quick Kap.Meth.	Labor- methode
Patienten mit Leber- parenchym- schaden	n	16	16	16
	$\bar{x}$	109,2	118,0	85,0
	s	$\pm 19,6$	$\pm 28,2$	$\pm 10,7$
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 4,8$	$\pm 7,3$	$\pm 2,6$
Normpers.	n	30	30	30
	$\bar{x}$	116,7	118,4	90,7
	s	$\pm 23,0$	$\pm 21,6$	$\pm 9,3$
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 4,2$	$\pm 3,9$	$\pm 1,7$

zu Tab. 10 und 11:

Sämtliche Werte des "Hepato-Quick" (Citratplasma- u. Kapillarcitratblutbestimmungen) liegen im Normbereich.

Bei den Werten der Labormethode finden sich 6 im Grenz-, darin zwei im pathologischen Bereich (unter 77%).

Die Mittelwerte des "Hepato-Quick" (Citratplasmamethode) und der Labormethode bei Leberkranken sind nur geringfügig niedriger als bei den Normpatienten; bei dem Test "Hepato-Quick" (Kapillarcitratblutmethode) sind beide sogar identisch.

4. Diskussion

Im folgenden soll der Versuch einer Erklärung für das Versagen des "Hepato-Quick" als Leberfunktionstest

bei unseren Untersuchungen gegeben werden.

Versuche von Jürgens und Studer (9) wie auch von Slätis (19) ergaben auf Vit.K-Injektion nach Hepatektomie einen Anstieg der vorher verminderten Faktoren II, F.V und VII. Slätis beobachtete darüberhinaus bei gleichzeitiger Blockade des reticuloendothelialen Systems durch Thorotrast keinen Anstieg dieser Faktoren. Diese Versuche lassen den Schluß zu, daß die Leber nicht als alleiniger Bildungsort von Vit.K-abhängigen Faktoren in Frage kommt. Wahrscheinlich kommt als weiterer Syntheseort das reticuloendotheliale System in Betracht, das sich auch in der Leber findet.

Fast alle Autoren beschreiben, daß bei Lebererkrankungen die Blutgerinnungsfaktoren in wechselndem Ausmaß vermindert sein können. Witte und Dirnberger (21) sowie Heinrich und Vetter (5) beschreiben, daß bei akuter Hepatitis zum einen eine F.VII und F.X-Verminde- rung, zum anderen aber auch ein Prothrombinmangel im Vordergrund steht. Witte (20) beobachtete bei Hepatopathien verschiedener Genese je nach Schwere der Krankheit Varianten, die von leichten Veränderungen des F.VII-Komplexes bis zu niedrigen Blutspiegeln der meisten Gerinnungsfaktoren reichten, ohne daß daraus die spezielle Ursache der Hepatopathie zu diagnostizieren war.

Bei malignen Erkrankungen können einzelne Faktoren, z.B. Prothrombin, oder F.V, eine hoch normale Aktivität zeigen. Nach Schulz (18) werden bei schweren Leberparenchymschäden (akuter Leberdystrophie und Leberzirrhose) deutliche Er-

niedrigungen des Fibrinogens gefunden, bei entzündlichen Lebererkrankungen steigt es jedoch an.

Broicher, Egli und Kessler (3) berichten in ihren Untersuchungen von einigen erhöhten Werten von Prothrombin, F.V und VII bei akuter Hepatitis. Je nach der Schwere des Verlaufs finden sich kurzfristige oder längerdauernde Gerinnungsstörungen, die sich auf einzelne Gerinnungsfaktoren oder auf die Gesamtheit der untersuchten Faktoren erstreckten. Oft wurden Aktivitätsminderungen erst bei mehrfachen Kontrollen faßbar, weil sie nur flüchtig auftraten. Bei leichten Verlaufsformen der akuten Hepatitis waren die Werte in der Regel normal. Weiter fanden diese Autoren bei Bestimmung der Mittelwerte der Einzelfaktoren bei chronischer Hepatitis ein weitgehend normales gerinnungsphysiologisches Verhalten. Im relativ großen Streubereich fanden sich jedoch Einzelwerte, die deutlich pathologisch waren. Empfindlich reagierten dabei der sog. Serumkomplex, F.VII, V und Prothrombin. Die Thrombinzeit war in ihrem Verhalten uneinheitlich.

Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zeigten ein ähnliches Verhalten wie die Kranken mit chronischer Hepatitis. Die Mittelwerte der Einzelfaktoren lagen jedoch unterhalb des Normbereichs, wobei besonders der F.VII eine stärkere Aktivitätsminderung zeigte. Weiter berichteten sie über Kranke mit Fett- und Metastasenleber, bei denen das gerinnungsphysiologische Verhalten sehr wechselnd war. Zusammenfassend kamen sie zu dem Ergebnis, daß durch eine

Gerinnungsanalyse (Bestimmung der Einzelfaktoren) eine wesentliche Möglichkeit zur Aufdeckung von Leberfunktionsstörungen besteht, wenn andere Krankheiten mit primären oder sekundären Gerinnungsstörungen ausgeschlossen werden können. Ein normales gerinnungsphysiologisches Verhalten schließt eine Leberfunktionsstörung jedoch nicht in jedem Falle aus.

Hörder und Weinreich (6) berichten in ihren Untersuchungen bei Patienten mit akuter Hepatitis über häufige Verminderungen von Prothrombin und des F.VII-Komplexes; F.V und X zeigten Streuungen sowohl nach oben wie nach unten. Bei F.V wurden teilweise Werte bis zu 300 % über der Norm gemessen. Bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose werden von diesen Autoren selten Normalwerte von Prothrombin, F.VII und X beobachtet; eine Ausnahme macht der F.V.

Jürgens (8) vertritt die Meinung, daß durch Einzelbestimmung einer ganzen Reihe von Blutgerinnungsfaktoren sich eine leistungsfähige Leberdiagnostik entwickeln läßt. Bei Thromboplastinzeitbestimmung allein würden kaum brauchbare Veränderungen gefunden. Die Blutgerinnungsfaktoren weisen eine wechselnde Empfindlichkeit gegenüber Schädigungen des Leberparenchyms auf. Daraus läßt sich u. U. der Grad der Leberzellschädigung erkennen.

Durch die Existenz von Leberkrankheiten, die nur einen Teil des gesamten Leberparenchyms befallen, besteht die Möglichkeit der Kompensation des Defektes durch den gesunden Leberparenchymanteil, so daß sich keine gerinnungsphysiologischen Veränderungen ergeben und damit ein Leberparenchymschaden auf diese Weise nicht aufgedeckt werden kann.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der Wert einer Blutgerinnungsanalyse für die Diagnostik von akuten und chronischen Lebererkrankungen unbestritten ist. Die Untersuchungen aller Autoren zeigen teilweise sich nicht deckende Ergebnisse über die verschiedenen positiven und negativen Aktivitätsänderungen der einzelnen Blutgerinnungsfaktoren bei Lebererkrankungen. In allen Fällen wurden Einzelfaktorenbestimmungen durchgeführt. Ein Globaltest von mehreren Faktoren wie der "Hepato-Quick" (F.II, VII und X) ergibt zwangsläufig ein zu großes Raster, da sich z.B. negative und positive Aktivitäten der zu bestimmenden Faktoren überlappen können und somit ein falsches Bild zeichnen. Nur bei schweren Leberparenchymschädigungen, bei denen alle im "Hepato-Quick" bestimmten Faktoren in ihrer Konzentration erniedrigt sind, könnte dieser Test vielleicht diagnostische Bedeutung erlangen.

Unsere Untersuchungen sollten nur durch eine Art-Stichprobentest die Brauchbarkeit des "Hepato-Quick" als Routinekontrolle der Leberfunktion in der täglichen Praxis demonstrieren. Aufgrund der geringen Zahl der von uns untersuchten Patienten kann keine generelle Aussage über die Brauchbarkeit des Tests gemacht werden. Bei den von uns untersuchten 16 Patienten mit Leberparenchymschaden verlief der "Hepato-Quick" jedoch negativ, während bei der Labormethode sich immerhin bei 6 Fällen (ca. 30 %) ein Hinweis für eine verminderte Aktivität der mit der Methode erfaßbaren Gerinnungsfaktoren fand.

IV. Zusammenfassung

Die Untersuchung einer neuen Modifikation der Thromboplastinzeitbestimmung, des sogenannten "Hepato-Quick", erfolgte an 32 mit Phenprocoumon behandelten, 30 Gesunden und 16 Patienten mit Leberparenchymschaden. Als Vergleichstest wurde der in unserem hämostaseologischen Labor seit Jahren verwendete Labortest unter Verwendung von Thromboplastin Roche herangezogen. Bei den Patienten mit Leberparenchymschaden sollte der "Hepato-Quick" seine Eignung als Suchtest für Leberkrankheiten zeigen.

1. Als Kontrolle für die Überwachung mit Phenprocoumon-Dauerbehandlung erwies sich der Test als zuverlässig. Bei den in therapeutischen Bereich liegenden Werte des "Hepato-Quick" (10 - 20 %) fanden sich häufig Vergleichswerte des Labortests, die ihren therapeutischen Bereich (15 - 25 %) überstiegen.
2. Als gut erwies sich auch die Übereinstimmung der Werte aus der Citratplasma- mit der Kapillarcitratblutmethode, so daß mit dem "Hepato-Quick" eine zuverlässige Kontrollmethode der Antikoagulantientherapie mit Kapillarblut zur Verfügung steht.
3. Beim Vergleich der Testmethoden bei Gesunden zeigte sich eine größere Streuung der Werte und eine schlechtere Korrelation als bei den mit Antikoagulantien behandelten Patienten. Als gut erwies sich auch hier die Übereinstimmung von Citratplasma- und Kapillarblutmethode des "Hepato-Quick".

4. Bei 16 Patienten mit Leberparenchymschaden lag beim "Hepato-Quick" kein Wert außerhalb der Norm. Die Brauchbarkeit als Routinesuchtest für Leberkrankheiten in der täglichen Praxis scheint uns beim "Hepato-Quick" nach unseren informativen Untersuchungen in Frage gestellt und ist in größeren Versuchsreihen zu überprüfen.

V. Literaturverzeichnis

- (1) Anderson, G. F., M.I. Barnhart: Intracellular localization of prothrombin. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 116 (1964), 1.
- (2) Barnhart, M. I., W.B. Forman: The cellular localization of fibrinogen as revealed by fluorescent antibody technique. Vox Sang. (Basel) 8 (1963), 461.
- (3) Broicher, H., H. Egli und K. Kessler: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen und Leberfunktion. Dtsch. med. Wschr. 85, 350 (1960)
- (4) Heene, D. L.: Kontrolle der oralen Antikoagulantientherapie anhand des Hepato-Quick-Tests, Med. Welt 25, 1529 (1974)
- (5) Heinrich, H.-G. und K. Vetter: Diagnostik von akuten und chronischen Lebererkrankungen mit der Blutgerinnungsanalyse, Dtsch. Gesundheitswes. 15, 1024 (1960)
- (6) Hörder M.-H. und I. Weinreich: Blutchemische Befunde bei Leberparenchymerkrankungen und extrahepatischem Verschuß, Dtsch. Med. Wschr. 89, 2071 (1964)
- (7) Jaenecke, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)

- (8) Jürgens, J. Leberdiagnostik mit der Blutgerinnungsanalyse, Medizinische 857 (1958)
- (9) Jürgens, R., u. A. Studer: Schweiz. med. Wschr. 82, 1119 (1952)
- (10) Lasch, H.G., u. L. Roka: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 294, 30 (1953)
- (11) Lasch, H.G., u. L. Roka: Klin.Wschr. 32, 460 (1954)
- (12) Lasch, H. G., I. Pfisterer u. Kl. Schimpf: Acta haemat. (Basel) 17, 280 (1957)
- (13) Muschietti, F. und E.A. Beck: Definition des therapeutischen Bereichs der oralen Antikoagulation, Schweiz. med. Wschr. 104, 1218-1221 (1974)
- (14) Olson, J. P., L. L. Miller, S. B. Troup: Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. J. clin. Invest. 45 (1966), 690.
- (15) Penner, J.A., and W. H. Seegers: Amer. J. Physiol. 186, 434 (1956)
- (16) Pool, J. G., Robinson: In vitro synthesis of coagulation factors by rat liver slices. Amer. J. Physiol. 196 (1959), 423
- (17) Schultze, H. E., u. G. Schwick: Blut 3, 233 (1957)
- (18) Schulz, F.H.: Ärztl. Lab. 2, 299 (1956)

- (19) Slätis, P.: Scand. J. clin. Lab. Invest.
10, Suppl. 33 (1958)
- (20) Witte, S.: Die Bedeutung der Blutgerinnungs-
faktoren für die Funktionsdiagnostik der Leber,
Der Internist, 1, 255 (1960)
- (21) Witte, S., u. P. Dirnberger: Klin. Wschr. 31,
781 (1953)
- (22) Goossens, N.: Langzeitprophylaxe mit Kumarinen
bei obliterierenden Arteriopathien, Zschr. inn.
Med., 21, 215 (1966)



Herrn Professor Dr. N. Goossens danke ich sehr
für die freundliche Überlassung des Themas und
für die fachkundige Unterstützung bei der Durch-
führung und Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 1. Oktober 1947 wurde ich in München als Sohn des Kaufmanns Georg Wagner und seiner Ehefrau Therese, geborene Fischer, geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule an der Gebelestraße in München trat ich in das Adolf-Weber-Wirtschaftsgymnasium in München ein, wo ich nach neunjähriger Schulzeit im Juli 1967 das Abitur ablegte.

Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität München, das ich nach 10 Semestern im Dezember 1972 mit dem Staatsexamen beendete.

Ab Juni 1973 arbeitete ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle in der klinisch-chirurgischen Abteilung der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München. Im November 1974 wechselte ich von dort in die prothetische Abteilung des Hauses, wo ich derzeit tätig bin.

